

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. H. F r a n k e

ZUR METHODIK DER PLASMAVOLUMENBESTIMMUNG
MIT HILFE DES EXTRAPOLATIONSVERFAHRENS

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Peter Köhler

aus Schmalkalden

Würzburg 1959

STANFORD-LANE MEDICAL LIBRARY

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. H. F r a n k e

ZUR METHODIK DER PLASMAVOLUMENBESTIMMUNG

MIT HILFE DES EXTRAPOLATIONSVERFAHRENS

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Peter Köhler

aus Schmalkalden

Würzburg 1959

Referent: Privatdozent Dr. med. J. Schröder

Korreferent: Professor Dr. med. H. Franke

Tag der Promotion: 9. 2. 59

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

Meinen Eltern gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Mit der Bestimmung der Gesamtblutmenge beim Menschen wächst das Interesse an der Messung ihrer Komponenten, des Erythrozyten- und Plasmavolumens. Zu den auf dem Verdünnungsprinzip beruhenden Methoden der Plasmavolumenbestimmung mit Farbstoffen (T 1824, Geigy-Blau, Kongorot etc.) gesellt sich als jüngste die Bestimmung des Plasmavolumens mit J^{131} markiertem Serumalbumin. Dieses Serumalbumin wird in der angelsächsischen Literatur als R I S A (radioiodated serum albumin) bezeichnet.

Bei der Plasmavolumenbestimmung nach dem Verdünnungsprinzip ist das zirkulierende Gesamtplasmavolumen in ml gleich dem Quotienten aus der Menge der injizierten Testsubstanz geteilt durch die Konzentration dieser Substanz in einem ml Blutplasma.

Die Konzentration im Plasma kann aber erst nach Ende der Durchmischungsphase bestimmt werden. Dieser Zeitraum ist aber nicht bei allen Patienten gleich.

Eine weitere Schwierigkeit bei der Plasmavolumenbestimmung mit RISA besteht darin, daß die Konzentration

der Testsubstanz auch nach Abschluß der Durchmischung abfällt, ein Vorgang, der sich in dem von uns betrachteten Zeitraum (10-25 min) hauptsächlich durch Abwandern des markierten Plasmas in den extravasalen Raum erklären läßt. Die Berechnung des "wahren Plasmavolumens" (6) nach der Verdünnungsmethode setzt aber voraus, daß noch die gesamte Aktivität im zirkulierenden Plasma vorhanden ist.

Wenn nun die Gesetzmäßigkeit für den Abstrom in das extravasale Gebiet bekannt ist, ergibt sich unter der Annahme, daß der Abstrom sofort nach der Injektion des markierten Stoffes beginnt, der wahre Plasmawert mit Hilfe einer geeigneten Extrapolation zum Zeitpunkt 0.

Vorliegende Arbeit soll ein Beitrag sein, mit Hilfe dieses Extrapolationsverfahrens das "wahre Plasmavolumen" zu bestimmen.

M E T H O D I K

Die Untersuchungen zur Bestimmung des Plasmavolumens wurden an 106 Männern im Alter von 50 - 75 Jahren durchgeführt. Es sind dies vorwiegend unter- und übergewichtige ehemalige Patienten, die bei dieser Gelegenheit einer Kontrolluntersuchung unterzogen wurden. Cardial dekompensierte Patienten und solche mit fieberhaften oder konsumierenden Erkrankungen schlossen wir von unserer Untersuchung aus.

In den angelsächsischen Ländern werden ähnliche Untersuchungen auch an Jugendlichen und zum Teil mit wesentlich höherer Strahlendosis durchgeführt. (1,7,9,11 und 12) Wir beschränken unsere Untersuchungen auf 50-75 jährige Patienten und halten eine Dosis von $8-10 \mu\text{C}$ RISA für unsere Versuchszwecke nach den Kenntnissen auf dem Gebiete des Strahlenschutzes für absolut tragbar.

Alle Patienten kamen nüchtern zur Untersuchung, welche in einem klimatisierten Raum ($22,5 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, 50 % Luftfeuchte) durchgeführt wurde. Größe und Gewicht wurden bestimmt. Vor der eigentlichen Untersuchung hielten sich die Versuchspersonen etwa 20 Minuten liegend im klimatisierten Raum auf.

Unter Einhaltung der obengenannten Versuchsbedingungen wurden mit der Spezialkanüle (4) 2 ml physiologische Kochsalzlösung, enthaltend $8-10 \mu\text{C J}^{131}$ markiertes menschliches Serumalbumin (Hersteller Philips Amsterdam) innerhalb 1-2 Sekunden in die linke Cubitalvene injiziert. Entsprechend der Arbeit (4) wurde die Blutentnahme an der gleichen Stelle ohne erneute Punktion nach 10, 15, 20 u. 25 min durchgeführt. Wir zentrifugierten das Blut 10 min bei 2500-3000 Umdrehungen/min (Radius 15 cm).

Von je 1 ml des gewonnenen Serums wurden mit Hilfe eines in einer Bleikammer befindlichen Szintillationszählers FH 451 mit Bohrlochkristall in Verbindung mit einem Strahlenmeßgerät FH 49 die Impulsraten gezählt. Die Messung dieser spezifischen Aktivität $\left[\frac{\text{Imp/min}}{\text{ml}} \right]$ erfolgt durch Impulsvorwahl von $3 \text{mal } 10^4$ Impulsen. Daher blieb der statistische Fehler unter 1 %.

Für jeden Patienten wurde durch Verdünnung eine Standardlösung hergestellt. Da 1 ml davon $1/200$ der gesamten verabreichten Aktivität enthielt, konnte aus der mit der gleichen Meßeinrichtung ermittelten Standardaktivität (Impulsvorwahl = $2 \text{mal } 10^5$) die gesamte verabreichte Aktivität errechnet werden.

Aus beiden Größen kann nun unter Berücksichtigung eines Korrekturfaktors von 4,8% (3) für die an den Glaswaren haftende Aktivität das Plasmavolumen der Versuchsperson wie folgt bestimmt werden:

$$\text{Plasmavolumen} \left[\text{ml} \right] = \frac{\text{injizierte Gesamtaktivität} \left[\frac{\text{Imp/min}}{\text{ml}} \right]}{\text{spezifische Serumaktivität} \left[\frac{\text{Imp/min}}{\text{ml}} \right]} \quad (I)$$

ER G E B N I S S E

Das Plasmavolumen einer jeden unserer 106 Versuchspersonen wird für die einzelnen Zeitpunkte der Blutentnahme (10,15,20,25 min p.i.) bestimmt. Hierbei zeigt sich, daß, je später man den Zeitpunkt der Blutentnahme wählt, desto höher der nach (I) berechnete Wert für das Plasmavolumen wird. Diese Erscheinung beruht auf einer Abnahme der spezifischen Serumaktivität infolge Abstromes in das extravasale Gebiet. Der radioaktive Abfall J^{131} kann in Anbetracht der Halbwertszeit von 8 Tagen vernachlässigt werden.

Das Plasmavolumen eines Menschen bleibt aber innerhalb des von uns betrachteten Zeitraumes konstant, weist also keine wesentlichen Schwankungen auf. Dagegen ergeben bei der einzelnen Versuchsperson die zu den verschiedenen Zeiten entnommenen Blutproben (10,15,20 u. 25 min p.i.) infolge des Abstromes von Aktivität ein mit zunehmender Zeit von der Injektion sich vergrößerndes Plasmavolumen. Daher erscheint es uns nicht sinnvoll, von den verschiedenen Plasmavolumen einer einzelnen Person zu sprechen.

Statt dessen entschlossen wir uns, normierte spezifische Serumwerte zu verwenden, die man durch die Division der spezifischen Serumaktivität durch die injizier-

te Gesamtaktivität erhält:

$$\frac{\text{spez. Ser. Aktivität}}{\text{injiz. Gesamtakt.}} = \frac{\left[\frac{\text{Imp/min}}{\text{ml}} \right]}{\left[\frac{\text{Imp}}{\text{ml}} \right]} = \text{norm. spez. Ser. Akt.} \left[\frac{1}{\text{ml}} \right] \quad (\text{II})$$

Die Normierung wird auch deshalb als zweckmäßig angesehen, weil die injizierten Gesamtaktivitäten bei den einzelnen Patienten nicht genau übereinstimmen. Durch dieses Verfahren wird die spezifische Serumaktivität auf gleiche verabreichte Dosen bezogen.

Bei jeder unserer 106 Versuchspersonen errechnen wir nach (II) die normierten spezifischen Serumwerte für die einzelnen Zeitpunkte der Blutentnahmen und tragen sie gegen die Zeitachse als Abszisse auf. Hierbei ergibt sich, daß die halblogarithmische Darstellung (Ordinate: Imp., log.; Abszisse: Zeit, linear geteilt) die günstigste ist. Dieses Vorgehen entspricht auch den Arbeiten 1,6,15, 16 u. 17. Die Punkte liegen überraschend gut auf einer Geraden; das heißt, ihr Abfall verläuft, wie wir schon vermutet hatten, exponentiell.

Lediglich der Zehnminutenwert zeigt in 5 von 106 Fällen (etwa 5%) eine stärkere Abweichung von den späteren Werten. Hier scheint die Durchmischungsphase noch nicht abgeschlossen zu sein. Ähnliches berichten auch andere Autoren (5,8,13,14), die den Zehnminutenwert bei

allen Patienten nicht als befriedigend ansehen und deshalb spätere Blutentnahmen vorziehen.

Im Hinblick auf ein allgemeingültiges Verfahren entschlossen wir uns, die Zehnminutenwerte zum Ziehen der interpolierten Geraden nicht zu berücksichtigen. Wir führen sie lediglich zu Vergleichszwecken noch weiter an.

Die Neigung der erhaltenen Geraden bei halblogarithmischer Darstellung ist ein Maß für die Halbwertszeit, mit der der Abstrom in das extravasale System erfolgt. Würde sich das Durchmischungsgleichgewicht sofort zum Zeitpunkt 0 einstellen, so würde die Gerade von 0 Minuten ab mit der gleichen Neigung -entsprechend der gleichen Halbwertszeit des Abstromes in den extravasalen Raum- verlaufen.

Unter der Annahme, daß der Abstrom innerhalb des ganzen betrachteten Zeitraumes mit gleicher Halbwertszeit erfolgt, sind wir daher berechtigt, die Exponentialkurve nach 0 zu extrapolieren und den 0-Wert der normierten spezifischen Gesamtaktivität zur Berechnung des "wahren Plasmavolumens" heranzuziehen. In der halblogarithmischen Darstellung ist dies gleichbedeutend mit der Verlängerung einer Geraden. Im Gegensatz zu den Autoren (19) halten wir die Extrapolation hier für angebracht.

Um unabhängig von individuellen Unterschieden, Meßfehlern und statistischen Schwankungen zu sein, wird eine Idealkurve für den zeitlichen Verlauf des Abfalles der spezifischen Serumaktivität aus den gemittelten Meßwerten der 106 Patienten gezeichnet. Hierzu bilden wir das arithmetische Mittel der spezifischen Serumaktivität der 106 Versuchspersonen für jeden einzelnen Zeitpunkt der Blutentnahme und berechnen die mittlere quadratische Schwankung der Mittelwerte aus der Formel:

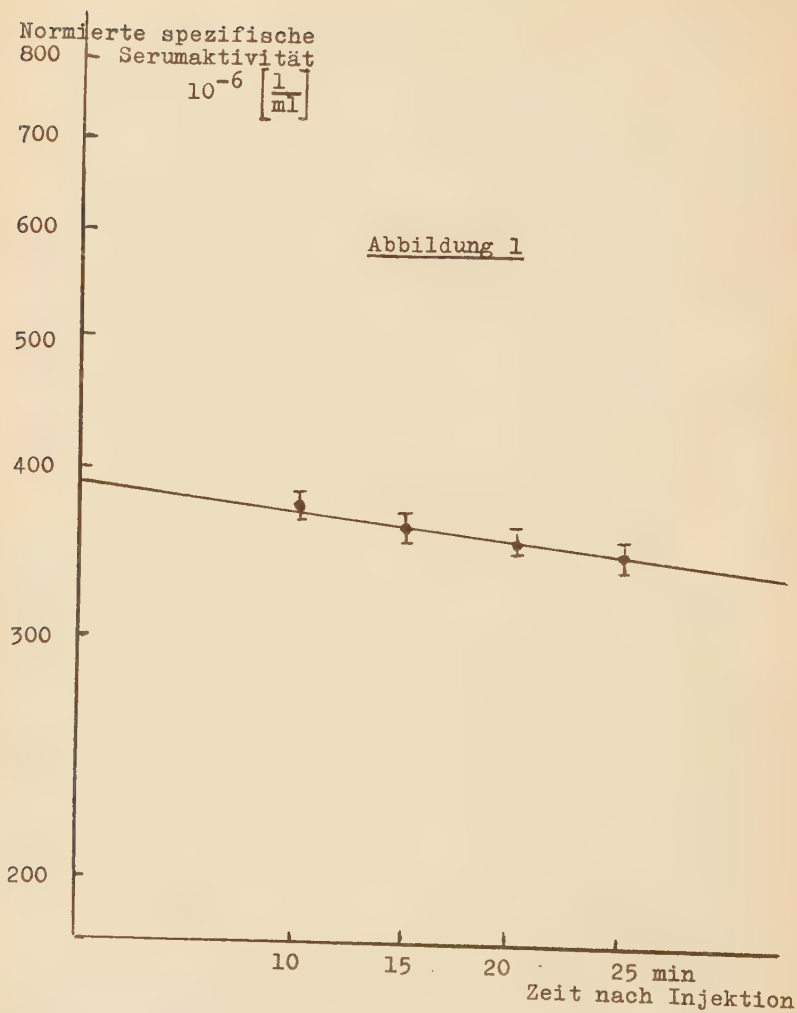
$$\sqrt{\frac{\sum v^2}{n-1}}$$

Wir bekommen folgende Werte:

Zeit der Blutentnahme post inj. in Minuten	0	10	15	20	25
Mittelwert d. norm. spez. Ser. Akt. $\times 10^{-6}$	392	(379) ^x	366	358	351
mittl. quadr. Schwankg. der Mittelwerte	-	($\pm 7,2$) ^x	$\pm 6,3$	$\pm 6,5$	$\pm 6,3$

^x Der gemittelte 10-Minutenwert ist aus den oben angeführten Gründen zum Zeichnen der Kurve nicht benützt worden. Der Kurvenverlauf ist in Abbildung 1 dargestellt.

Die Idealkurve bewesit noch besser als die Einzelkurven, daß der Abfall der Aktivität nach einer Exponentialfunktion verläuft. Die aus den mittleren quadrati-



Legende: Idealkurve für den zeitlichen Abfall der normierten Serumaktivität. Die Ordinate ist logarithmisch, die Abszisse linear geteilt.

schen Abweichungen der Mittelwerte errechneten Fehlerbalken der Kurvenpunkte stimmen gut überein. Lediglich der Zehnminutenwert zeigt, wie zu erwarten, eine größere Schwankung. Die in Anbetracht des glatten Kurvenverlaufes relativ großen Fehlerbalken werden durch die starken individuellen Schwankungen des Plasmavolumens verursacht.

Die aus der Neigung der Idealkurve berechnete mittlere Halbwertszeit des Abstromes in den extravasalen Raum beträgt 154 Minuten.

BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

In Übereinstimmung mit den Autoren 5,8,13,14 u. 18, die die Entnahme der Blutprobe nach 10 Minuten und früher für unbefriedigend halten, finden wir, daß die Durchmischung in 5% der Fälle noch nicht abgeschlossen ist. Hierbei steht allerdings die Frage offen, ob nicht lokale Ansammlungen von Aktivität vor Venenklappen an der Injektionsstelle bei der ersten Blutentnahme eine erhöhte Serumaktivität und damit ein kleineres Plasmavolumen vortäuschen können. Um sicher zu gehen, empfiehlt es sich, die erste Blutmenge zu verwerfen. Wir entschlossen uns, den Zehnminutenwert nicht mehr zu verwenden.

Dem individuellen Abfall jeder einzelnen Kurve wird durch das Aufzeichnen des 15, 20 u. 25 min Wertes mit anschließender Extrapolation am besten Rechnung getragen. Da der extrapolierte Wert aus 3 Einzelmessungen hervorgeht, ist die Standardabweichung dieser Werte geringer als die eines einzelnen Zeitpunktes. Allerdings ist die Schwankungsbreite mit zunehmendem Abstand von diesen 3 Punkten wieder größer.

Einige Autoren (2,10,14) tragen die Plasmawerte auf normalem Koordinatenpapier auf und extrapolieren linear. In Anbetracht des kurzen Kurvenstückes und des

schwachen exponentiellen Abfalles ist dieses Vorgehen als Näherung brauchbar. Da die Kurve jedoch einwandfrei einen exponentiellen Verlauf zeigt (vergl. Abb.), erscheint uns die Auftragung auf semilogarithmischem Papier besser.

In manchen Fällen ist es nicht möglich, dreimal hintereinander Blut zu entnehmen. Auch aus zeitlichen Gründen ist die oben beschriebene Methode häufig nicht durchführbar. In diesen Fällen schlagen wir folgendes Verfahren vor:

Setzt man den nach 0 extrapolierten Wert unserer Mittelwertskurve für die normierten spezifischen Aktivitäten gleich 100%, so ergibt sich folgender Abfall:

Zeit (in min)	0	15	20	25
Norm. Werte (MW)	392	366	358	351
Abfall (in %)	100	93,3	91,3	89,5

Wie eine einfache Überlegung zeigt, läßt sich das wahre Plasmavolumen mit Hilfe der Prozentwerte für den Abfall aus dem 15, 20 bzw. 25 min Wert errechnen. (Vgl. Tab.)

$$\text{Wahres Plasmavolumen} = \frac{\text{injizierte Gesamtaktivität} \times \%}{\text{spezifische Serumaktivität} \times 100}$$

Z U S A M M E N F A S S U N G

Bei 106 männlichen Patienten wurde mit J^{131} markiertem Serumalbumin (8-10 μ C) das zirkulierende Plasmavolumen bestimmt. 10,15,20 u. 25 Minuten nach der Injektion wurde am gleichen Ort Blut entnommen und der Verdünnungsgrad der Aktivität festgestellt. Die auf diese Weise gewonnenen Serumwerte wurden auf halblogarithmisches Papier aufgetragen. Hierbei ergab sich:

1. In 5% der Fälle lag der 10min Wert infolge noch nicht beendeter Durchmischung zu hoch, gemessen an der Mittelwertskurve sämtlicher Probanden. Deshalb wurde er von der Extrapolation ausgeschlossen.
2. Der individuelle Abstrom der zirkulierenden Plasmaaktivität in den extravasalen Raum kommt am besten durch Auftragen der 15,20 u. 25min Werte und deren Extrapolation nach dem Zeitpunkt 0 zum Ausdruck. Der gefundene Wert dient zur Berechnung des "wahren Plasmavolumens".
3. Im Hinblick auf ein praktisch leicht durchführbares Verfahren zur Plasmavolumenbestimmung mit radioaktivem Serumalbumin wird vorgeschlagen, den 15 min Wert zur Plasmavolumenbestimmung heranzuziehen und ihn mit Hilfe eines aus unserer Idealkurve gewonnenen Faktors auf den "wahren Wert" des Plasmavolumens zu korrigieren.

Am Ende dieser Arbeit sage ich Herrn Professor Dr. med. H. F r a n k e meinen aufrichtigen Dank für das Korreferat und die freundliche Erlaubnis, in seiner Klinik arbeiten zu dürfen.

Herrn Privatdozent Dr. med. J. S c h r ö d e r danke ich für die großzügige Überlassung des Themas und für das Referat.

Ebenfalls danke ich Herrn Dr. med. W. Börner für die Anleitung zur Arbeit mit radioaktiven Isotopen.

L I T E R A T U R - V E R Z E I C H N I S

1. BAUMAN, A. u. M. A. ROTHSCILD: J. Lab. Clin. Med.
48 (1956), S. 20-25
2. BIRKELAND, S.: Scand. J. Clin. Lab. Invest 10
(1958), S. 133-141
3. BÖRNER, W.: Mündliche Mitteilung
4. BÖRNER, W., J. SCHRÖDER u. R. QUALO: Ärztl. Wschr.
13 (1958), S.759-761
5. GIBSON, J. G. u. W. A. EVANS jr.: J. Clin. Invest.
16 (1937), S. 301
6. GREGERSEN, M. I.: J. Lab. Clin. Med. 29 (1944),
S.1266-1286
7. HUFF, R. L., D. D. FELLER, O. J. JUDD u. M. BOGARDUS:
Circ. Res. 3 (1955), S.564-569
8. KOLB, J.: Med. Inaugur. Dissertation Würzburg 1959
9. Life Extension Institute of New York. Zitiert nach
Documenta GEIGY Basel 1955, wissenschaft. Tab. S.247
10. LINDEN, L. W. F.: Act. Med. Chirurg. et Gyn.Fenniae
44 (1955), S. 7-92
11. OEFF, K. u. P. KÖRTGE: Klin. Wschr. 34 (1936), S. 75
12. REJALI, A. M., W. J. MACINTYRE u. H. L. FRIEDEL:
Am. J. Roentg., Rad. Therap. u. Nucl. Med. 79 (1958),
S. 129-134
13. ROTHSCILD, M. A.: J. Indian Med. Profess. 3 (1957)
S.1438

14. STEINFELD, F., E. GREENE, D.L.TABERN, R.R. PATO und
A.L. FLICK: J. Lab.Clin.Med.51 (1958), S.756-766
15. STRUMIA, M. M., L. S. COLWELL u. A. DUGAN: Blood 8
(1958), S. 128-145
16. SWINGLE, W. W., J. DAVANZO, E. FEDOR, H.C. CROSSFIELD,
D. GLENISTER, M. OSBORNE u. G. WAGLE: Proceed. Soc.
Exptl. Biol. Med. 97 (1958), S. 416-419
17. TALA, P., J. V. LIETO u. K. E. J. KYLLÖNEN: Ann.Med.
Exp. Biol. Fenniae 34 (1956), S. 226-234
18. VENRATH, H., W. BOLT, W. HOLLMANN, H. VALENTIN und
H. KESTELOOT: Sportmedizin 8 (1957), H.7; S. -
19. WOLLHEIM, E., G. BECKER u. K. W. SCHNEIDER: Klin.
Wschr. 36 (1958), S. 800 - 807

LEBENS LAUF

Am 5.3.1926 wurde ich als Sohn des Bäckermeisters Karl Köhler und seiner Ehefrau Lina, geb. Eger zu Schmalkalden in Thüringen geboren.- Hier besuchte ich die Staatliche Oberschule, die ich 1944 mit bestandenem Abitur verließ.- Nach kurzem Kriegseinsatz kam ich in amerikanische und später in französische Kriegsgefangenschaft. Erst 1948 wurde ich zu meinen Eltern nach Thüringen entlassen.

Mit dem Wintersemester 1951/52 begann ich das Studium der Medizin an der Universität Würzburg und bestand 1954 die ärztliche Vorprüfung. Das 3. und 4. klinische Semester studierte ich an der Universität Bordeaux. Die ärztliche Prüfung bestand ich an der Universität Würzburg und bekam am 29.4.1958 die Bestallung als Arzt.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Peter Köhler

